



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung :

12 p, 10/10

Int. Cl. :

C 07 d

Gesuchsnummer :

4706/65

Anmeldungsdatum :

11. Mai 1960, 17 <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr

Patent erteilt :

15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht : 31. Januar 1966

R

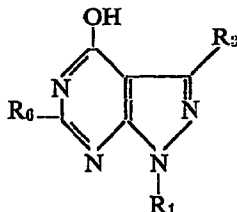
## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

## Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolopyrimidine

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinen der Formel



worin  $R_6$  Methyl oder Äthyl bedeutet,  $R_3$  für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und  $R_1$  einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze.

In den neuen Verbindungen kommen als Alkylreste insbesondere niedere Alkylreste, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylreste, und als Oxa-alkylreste z. B. 3-Oxa-pentyl-(5)- oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste in Betracht.

Cycloalkyl- oder Cycloalkylreste sind beispielsweise Cyclopentyl- oder Cyclohexylreste, oder Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste.

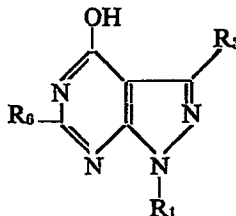
Als Aralkylreste kommen insbesondere Phenylalkylreste, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, in Frage, in denen die aromatischen Kerne Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Hydroxy-, Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. In den genannten substituierten Hydroxy-, Mercapto- oder Amino-gruppen sind die Substituenten insbesondere solche der oben genannten Art, vor allem niedere Alkyl-

reste, so dass es sich z. B. um Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercaptogruppen, Alkylendioxydgruppen, wie Methylendioxydgruppen, Mono- oder Dialkylamino-gruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor-, Chlor- oder Bromatome zu nennen. Die Aralkylreste können mehrere Arylreste enthalten, wie z. B. im Diphenylmethylrest.

Als Heterocyclalkylreste seien beispielsweise Pyridylmethyl-, Thenyl- oder Furfurylreste, die im heterocyclischen Rest wie oben für die Arylreste angegeben, substituiert sein können, genannt.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind Verbindungen der Formel



und ihre tautomeren Formen und Salze davon, worin  $R_3$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht,  $R_6$  Methyl oder Äthyl darstellt und  $R_1$  einen Cycloalkylrest, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder vor allem einen Alkylrest mit mindestens 3 Kohlenstoff-

atomen, wie Isopropyl, Butyl-(2), Pentyl-(2) oder (3), oder einen Oxaalkylrest, wie 3-Oxa-pentyl-(5) oder 3-Oxa-heptyl-(6) darstellt.

Zu nennen ist besonders das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und seine Salze.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-R<sub>1</sub>-3-amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäure oder ein eine Oxogruppe enthaltendes funktionelles Säurederivat davon, wie einen Ester, z. B. einen Alkylester, ein Halogenid oder das Amid mit einer Carbonsäure der Formel R<sub>6</sub>-COOH oder einem reaktionsfähigen, funktionellen Säurederivat davon, wie einem Ester, z. B. einem Alkylester, Anhydrid, Halogenid, Iminoäther, dem Amid, Amidin, einem entsprechenden Schwefelderivat, oder dem Nitril, mit der Massgabe umgesetzt, das mindestens eine der Carboxylgruppen stickstoffhaltig funktionell abgewandelt ist.

Die Reaktion kann z. B. so erfolgen, dass man eine 2-R<sub>1</sub>-3-Amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit der Carbonsäure der Formel R<sub>6</sub>-COOH in Form ihres Amids, Thioamids, Nitrils, oder Amidins oder ein 2-R<sub>1</sub>-3-Amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der Formel R<sub>6</sub>-COOH, ihrem Anhydrid, oder einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther, oder ihrem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril umgesetzt.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man zunächst die Aminogruppe der 3-Amino-2-R<sub>1</sub>-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäure oder ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel R<sub>6</sub>-COOH oder ihren Derivaten, vor allem den Anhydriden oder Halogeniden, acyliert und in einer 2. Reaktionsstufe den Ring schliesst.

Die Kondensation der Aminopyrazole zu den Pyrazolopyrimidinen erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur gegebenenfalls in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln im offenen oder geschlossenen Gefäss. Überraschenderweise wurde dabei gefunden, dass die Umsetzung sehr vorteilhaft unter Verwendung der 2-R<sub>1</sub>-3-Amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäureester, z. B. der Alkylester, und eines Nitrils der Formel R<sub>6</sub>-CN vorgenommen wird, wobei zweckmässig ein Kondensationsmittel, z. B. ein Alkalimetall, wie Natrium verwendet werden kann. Hierbei ist auch die Verwendung von Verdünnungsmitteln, wie Benzol, Toluol, Xylol oder Äthern, vorteilhaft.

Die erhaltenen 4-Hydroxy-pyrazolopyrimidine können in üblicher Weise in ihre Salze mit Basen, z. B. in ihre Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, umgewandelt werden, z. B. durch Lösen in Alkalilaugen. Die Salze ihrerseits lassen sich in die freien Hydroxyverbindungen umwandeln, zweckmässig durch Behandlung mit Säuren.

Die neuen, pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische

können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Diese enthalten die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial.

Die verfahrensgemäss erhaltenen Endstoffe sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung der im Schweizer Patent Nr. 390264 beschriebenen 4-Aminoverbindungen.

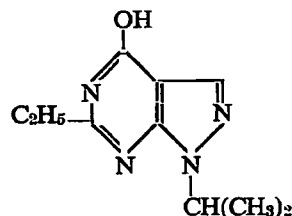
Sofern die beim erfindungsgemässen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Als Ausgangsstoffe werden gemäss der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel 1

In eine Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 100 g Propionitril werden unter Kühlung mit Wasser 2,3 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man während 4 Stunden unter Rühren auf 100-110°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6-n. Salzsäure auf pH-6 gestellt, wonach ein schmieriges Produkt ausfällt. Dieses wird aus Alkohol umkristallisiert. Man hält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

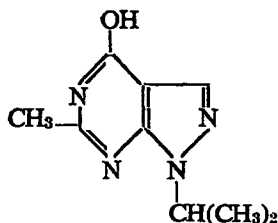


in farblosen Kristallen vom F. 180-182°.

### Beispiel 2

Zu einer Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm<sup>3</sup> Acetonitril gibt man 2,3 g Natrium unter Eiskühlung. Die Temperatur darf während der Reaktion nicht über 30° steigen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man während 4 Stunden auf 90-95°. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt und mit 100 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, gibt zum Rückstand 150 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und extrahiert das überschüssige Acetonitril mit Chloroform. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 5-n. Salzsäure auf pH 3-4 ge-

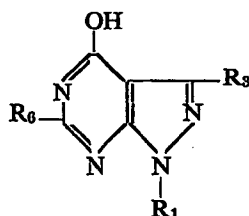
stellt, wobei nach längerem Stehen ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



5 in weissen Kristallen vom F. 195-196°.

### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



worin  $R_6$  Methyl oder Äthyl bedeutet,  $R_3$  für ein  
10 Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht  
und  $R_1$  einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-  
alkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclylalkyl-  
rest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlen-  
stoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze, dadurch ge-  
15 kennzeichnet, dass man eine 2- $R_1$ -3-amino-5- $R_3$ -  
pyrazol-4-carbonsäure oder ein eine Oxogruppe ent-  
haltendes funktionelles Säurederivat davon mit einer  
Carbonsäure der Formel  $R_6$ -COOH oder einem  
reaktionsfähigen funktionellen Säurederivat davon,  
20 mit der Massgabe umsetzt, dass mindestens eine der  
Carboxylgruppen stickstoffhaltig funktionell abge-  
wandelt ist.

### UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass man eine 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -  
pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Ha-  
25 logenid davon mit der Carbonsäure der Formel  $R_6$ -  
COOH in Form ihres Amids, Thioamids, Nitrils oder  
Amidins umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass man ein 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -  
pyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der  
Formel  $R_6$ -COOH, ihrem Anhydrid, oder einem  
Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther davon,  
30 oder ihrem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril um-  
setzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass man zunächst die Aminogruppe  
der 3-Amino-2- $R_1$ -5- $R_3$ -pyrazol-4-carbonsäure oder  
ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel  $R_6$ -  
COOH oder ihren Derivaten, vor allem den An-  
40 hydriden oder Halogeniden, acyliert und in einer  
2. Reaktionsstufe den Ring schliesst.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass man eine 2- $R_1$ -3-Amino-5- $R_3$ -  
pyrazol-4-carbonsäureester mit einem Nitril der For-  
mel  $R_6$ -CN umsetzt.

5. Verfahren nach Unteranspruch 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegen-  
50 wart eines Kondensationsmittels vornimmt.

6. Verfahren nach Patentanspruch oder einem  
der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet,  
dass man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin  $R_1$   
einen Cycloalkylrest, oder einen Alkylrest mit min-  
destens 3 Kohlenstoffatomen oder einen Oxanieder-  
55 alkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen  
Alkylrest und  $R_6$  den Methyl- oder Äthylrest be-  
deutet.

7. Verfahren nach Patentanspruch oder einem  
der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet,  
60 dass man von Verbindungen ausgeht, worin  $R_1$  den  
Isopropylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_6$  den  
Äthylrest bedeutet.

CIBA Aktiengesellschaft